

Institut für Veterinär-Physiologie der Universität Zürich  
Direktor: Prof. E. Scharrer

Nephrologische Station der Medizinischen Klinik des  
Departementes für innere Medizin der Universität Zürich  
(Leitung: Prof. U. Binswanger;  
Direktoren: Prof. P. Frick, Prof. A. Labhart, Prof. W. Siegenthaler)

Arbeit unter Leitung von Prof. U. Binswanger

---

ALUMINIUMENTZUG BEI EXPERIMENTELLER  
URAEMIE DER RATTE:  
EFFEKTE VON PARATHYREOIDEKTOMIE  
UND DESFERRIOXAMINBEHANDLUNG

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde der  
Veterinär-Medizinischen Fakultät der Universität Zürich

vorgelegt von  
Marianne Willi  
von Binningen BL

Genehmigt auf Antrag von Prof. E. Scharrer, Referent;  
Prof. U. Binswanger, Korreferent

Zürich 1986



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41507227\\_0033](https://archive.org/details/IA41507227_0033)

Institut für Veterinär-Physiologie der Universität Zürich  
Direktor: Prof. E. Scharrer

Nephrologische Station der Medizinischen Klinik des  
Departementes für innere Medizin der Universität Zürich  
(Leitung: Prof. U. Binswanger;  
Direktoren: Prof. P. Frick, Prof. A. Labhart, Prof. W. Siegenthaler)

Arbeit unter Leitung von Prof. U. Binswanger

---

A L U M I N I U M E N T Z U G   B E I   E X P E R I M E N T E L L E R  
U R A E M I E   D E R   R A T T E :  
E F F E K T E   V O N   P A R A T H Y R E O I D E K T O M I E  
U N D   D E S F E R R I O X A M I N B E H A N D L U N G

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde der  
Veterinär-Medizinischen Fakultät der Universität Zürich

vorgelegt von  
Marianne Willi  
von Binningen BL

Genehmigt auf Antrag von Prof. E. Scharrer, Referent;  
Prof. U. Binswanger, Korreferent

Zürich 1986



Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet



ALUMINIUMENTZUG BEI EXPERIMENTELLER  
URAEMIE DER RATTE:  
EFFEKTE VON PARATHYREOIDEKTOMIE  
UND DESFERRIOXAMINBEHANDLUNG



# INHALTSVERZEICHNIS

|                                   | Seite |
|-----------------------------------|-------|
| I Einleitung                      | 2     |
| II Versuchsanordnung und Methoden | 3     |
| 1. Versuchsanordnung              | 3     |
| 2. Methoden                       | 4     |
| 3. Statistische Auswertung        | 6     |
| III Resultate                     | 7     |
| 1. Körpergewicht                  | 7     |
| 2. Serumchemie                    | 7     |
| 3. Analyse der Knochenasche       | 8     |
| 4. Knochenanalyse                 | 9     |
| IV Diskussion                     | 11    |
| V Zusammenfassung                 | 13    |
| VI Tabellen                       | 14    |
| VII Literatur                     | 17    |
| VIII Dank                         | 21    |
| IX Curriculum vitae               | 22    |

## I EINLEITUNG

Aluminium wird bei Niereninsuffizienz vermindert mit dem Urin ausgeschieden. Dies hat eine Erhöhung der Aluminiumserumkonzentration und einen Anstieg des Aluminiums im Knochen zur Folge.

Eine wichtige Aluminiumquelle ist das Aluminiumhydroxyd, welches als Phosphatbinder bei Hyperphosphatämie verwendet wird [4, 8, 16, 20].

Bei langer und hochdosierter Therapie kann eine aluminiumbedingte Osteomalazie [12, 15, 20, 21] und/oder eine Aluminiumencephalopathie [17, 13] auftreten. Bei Dialysepatienten kann zusätzlich zur Verabreichung von Phosphatbindern eine Kontamination des Dialysates mit Aluminium ins Spiel treten. Enthält die Dialysatflüssigkeit mehr als 100µg/l Aluminium, treten Aluminiumencephalopathie und Osteomalazie auf [18, 7].

Als Therapie zur Mobilisierung von Aluminium aus dem Knochen und zur Senkung der Aluminiumserumkonzentration hat sich die Verabreichung von Desferrioxamin bewährt [1, 3]. Es entsteht ein Desferrioxamin-Aluminiumkomplex, welcher im Gegensatz zur Aluminium-Albumin-Bindung Dialysmembranen passiert [1].

Die Wirkung von Desferrioxamin wird beeinflusst von der Parathormonkonzentration im Blut [14].

Die vorliegende Arbeit untersucht die Folgen der Parathyreoidektomie und der Desferrioxaminbehandlung auf Serum- und Knochengehalt von Aluminium bei urämischen Ratten.

## II VERSUCHSANORDNUNG UND METHODEN

---

### 1. Versuchsanordnung

Männlichen IVA-SIV-Ratten aus D-Duttlingen mit einem durchschnittlichen Gewicht von 107 g wurden am 1. Tag linksseitig 2/3 der Nieren entfernt. Am 8. Tag wurden alle Tiere rechts total nephrektomiert. Die Operation erfolgte unter Aethernarkose. Ab diesem Zeitpunkt wurden die Tiere auf folgende Diät gesetzt:

|                                        |            |
|----------------------------------------|------------|
| Festfutter Altromin C 1000             |            |
| in Würfelform mit 0,5% $\text{AlCl}_3$ | ad libidum |
| 0,45% NaCl in Aqua destillata          |            |

Nach dieser Aluminiumexposition wurde die Hälfte der Tiere am 15. Tag thyreo-parathyreoidektomiert (siehe Tabelle 1). Die Operation erfolgte wiederum unter Aethernarkose. Der Erfolg des Eingriffes wurde durch einen Abfall der Serumkalziumkonzentration unter 1.88 mmol/l 32 Stunden post operationem dokumentiert. Anschliessend wurden die Ratten erneut jeweils in zwei Gruppen aufgeteilt. Die Analyse zweier Gruppen diente zur Beurteilung des Zustandes vor der Desferrioxamintherapie (Gruppe A und C; siehe Tabelle 1); die beiden anderen Gruppen wurden 24 und 12 Stunden vor der Analyse mit 20 mg/kg Körpergewicht beziehungsweise 40 mg/kg Körpergewicht Desferrioxamin intraperitoneal behandelt (Gruppe B und D; siehe Tabelle 1). Die Gruppen mit Desferrioxaminbehandlung wurden am 17. Tag in Aethernarkose ausgeblutet, die Gruppen ohne Desferrioxaminbehandlung 24 Stunden früher. Die Tibiae wurden für Analysen asserviert.



- Kreatinin wurde mittels dem Beckmann Creatinine Analyzer-2 mit der Jaffé-Reaktion ermittelt (Beckman; Variationskoeffizient 2.2%).
- Eiweiss wurde mit der Biuret-Reaktion bestimmt (Diagnostica Wüst; Variationskoeffizient 0.9%).

#### b. Analyse der Knochenasche

Die Knochenasche wurde nach Erhitzen auf 700°C während 12 Stunden gewonnen. Je 10 mg wurden abgewogen und mit je 2 ml 0.25 N Salzsäure über Nacht stehen gelassen. Darauf wurden je 2.4 ml 0.125 N Natronlauge, je 0.3 ml 1 M Na-Azetatpuffer und je 2.6 ml Aqua destillata hinzugefügt.

Dieser Ansatz wurde für die Bestimmung von Kalzium und Magnesium direkt verwendet. Für die Phosphatbestimmung musste verdünnt werden. Die Aschenprobe für die Aluminiummessung wurde in destillierter, verdünnter Salpetersäure gelöst und analysiert.

#### c. Knochenanalyse

Die Knochen wurden mit einem Skalpell angeritzt und entzweigebrochen. Das Knochenmark wurde mit Alkohol-Aether-Spülung entfernt. Darauf wurden die Knochen für 5 Tage in Narkoseaether eingelegt. Nach dreistündiger Lufttrocknung wurden sie auf einer Mettler-Präzisionswaage gewogen (Trockengewicht). Die Knochen wurden an einem chromierten Catgut-Faden aufgehängt und dann mit dem Faden gewogen. Eine weitere Wägung erfolgte nach Immersion in Heptan.

Durch die Ermittlung dieser Gewichte konnte mittels dem Gesetz von Archimedes das Knochenvolumen berechnet werden.

Mineralgewicht, Mineralvolumen und Mineraldichte wurden aus den Werten des Trockengewichtes des Knochens, des Knochenvolumens und des Gewichtes der Knochenasche berechnet.

### 3. Statistische Auswertung

Die Resultate werden als Mittelwerte mit Standarddeviation angegeben. Die statistische Prüfung der Resultate erfolgte mit dem Student-t-Test für ungepaarte Werte; als signifikant wurde eine Wahrscheinlichkeit von  $p < 0.05$  akzeptiert.

### III R E S U L T A T E

#### 1. Körpergewicht (Tabelle 1)

Die Zunahme des Körpergewichts der juvenilen Ratten während des Experimentes zeigten denselben Verlauf in allen Gruppen.

#### 2. Serumchemie (Tabellen 2a, 2b)

Verglichen wurden die Werte der Gruppe A (Tiere mit intakter Parathyreoidea), mit jenen der Gruppe C (thyreo-parathyroidektomierte Tiere). Bei diesen Tieren wurde die Parathyreoidea entfernt.  
(Tabellen 2a, 2b).

Die Kalziumserumkonzentration fiel bei den Ratten nach Entfernung der Parathyreoidea massiv ab (-37.0%) und auch der Serummagnesiumspiegel sank (-22.0%). Der Serumphosphatspiegel stieg hingegen nach Parathyroidektomie stark an (+29.1%). Auch wurde bei der Gruppe C eine etwas niedrigere Serumaluminiumkonzentration festgestellt als bei der Gruppe A; der Unterschied war jedoch nicht signifikant (Tabelle 2b). Kreatinin und Harnstoff zeigten in beiden Gruppen die gleichen Werte. Die Serumeiweisskonzentration stieg bei den operierten Ratten leicht an (+9.1%) (Tabelle 2b).

Der Vergleich der Serumwerte der Ratten mit intakter Parathyreoidea mit und ohne Desferrioxamin(DFO)-Behandlung zeigte folgendes Bild (Tabellen 2a, 2b, Gruppe A verglichen mit Gruppe B):

Die DFO-Behandlung hatte keine Auswirkung auf die Kalziumkonzentra-

tion im Blutserum, während die DFO-Therapie eine Erniedrigung (-9.2%) der Magnesiumserumkonzentration bewirkte. Unter DFO-Einfluss stieg der Gehalt an Phosphat im Blutserum markant an (+19.3%). Diese Tendenz zeigte sich auch bei den Aluminiumkonzentration, die massiv erhöht war (+45.9%). Keine Veränderung bewirkte DFO hinsichtlich der Serumkonzentrationen von Kreatinin, Harnstoff und Eiweiss. Die DFO-Behandlung hatte bei Versuchstieren ohne Parathyreoidea auf die Serumchemie folgende Auswirkungen (Tabellen 2a, 2b, Gruppe C verglichen mit Gruppe D):

Die Kalziumkonzentration im Blutserum blieb unverändert, während die Serummagnesiumkonzentration unter DFO-Einfluss abfiel (-15.7%). Sowohl die Phosphat- als auch die Aluminiumkonzentrationen im Serum zeigten keine Reaktion auf die DFO-Therapie. Keine signifikanten Unterschiede wiesen auch die Serumkonzentrationen von Kreatinin, Harnstoff und Eiweiss auf.

### 3. Analyse der Knochenasche (Tabelle 3)

Auswirkung der Parathyreoidektomie auf die Werte der Knochenasche (Tabelle 3, Gruppe A verglichen mit Gruppe C):

Bezüglich des Gehalts an Kalzium, Magnesium und Phosphor in der Knochenasche ergaben sich zwischen den Tieren mit und ohne Parathyreoidea keine signifikanten Unterschiede. Der Aluminiumgehalt der Knochenasche lag nach Parathyreoidektomie signifikant tiefer.

Befunde der Untersuchung der Knochenasche bei Tieren mit und ohne DFO-Behandlung bei intakter Parathyreoidea (Tabelle 3, Gruppe A verglichen mit Gruppe B):

Die DFO-Behandlung hatte keinen Einfluss auf den Kalzium-, Magnesium- und Phosphorgehalt der Knochenasche. Alle drei Werte der Knochenanalyse, (Kalzium, Magnesium und Phosphor) weisen keine signifikanten Unterschiede auf.

Der Aluminiumgehalt der Knochenasche nahm dagegen ab (Tabelle 3). Vergleich der Knochenaschenwerte der parathyreoidektomierten Ratten mit und ohne DFO-Behandlung (Tabelle 3, Gruppe C verglichen mit Gruppe D):

Der Kalzium- und Phosphorgehalt der Knochenasche war bei den Tieren mit DFO-Therapie leicht erhöht (um 4.3 bzw. 3.9%). Der Magnesiumgehalt blieb unverändert. Der niedrige Aluminiumgehalt der Knochenasche nach Parathyreoidektomie im Vergleich zu Tieren mit intakter Nebenschilddrüse sank nach DFO-Behandlung nicht weiter ab.

#### 4. Knochenanalyse (Tabelle 4)

Veränderungen der Knochenanalysewerte nach Entfernung der Parathyreoidea (Tabelle 4, Gruppe A verglichen mit Gruppe C):

Die Thyreoparathyreoidektomie liess das Mineralgewicht des Knochens leicht ansteigen (+2.8%), hingegen blieb das Mineralvolumen und die Mineraldichte ohne signifikante Veränderungen.

Der Vergleich der Knochenanalysewerte der nicht thyreoparathyreoidektomierten Versuchstiere mit und ohne DFO-Behandlung fällt wie folgt aus (Tabelle 4, Gruppe A verglichen mit Gruppe B):

Das Mineralgewicht des Knochens veränderte sich durch die DFO-Therapie nicht, das Mineralvolumen und die Mineraldichte hingegen reagierten mit einer Zunahme (6.2 bzw. 7.6%).

Beim Vergleich der Werte der Knochenanalyse der Ratten ohne Parathyreoidea fällt auf, dass die Desferrioxaminbehandlung den Knochen nicht beeinflusste, da keine signifikanten Unterschiede bezüglich der 3 Parameter auftraten (Tabellen 4, Gruppe C verglichen mit Gruppe D).

#### IV DISKUSSION

Wird eine Thyreoparathyreoidektomie im Kurzversuch durchgeführt, darf der Wegfall des Schilddrüsenhormons gegenüber demjenigen der Nebenschilddrüse im Hinblick auf Veränderungen des Kalzium- und Knochenstoffwechsels vernachlässigt werden [9].

Bei juvenilen, experimentell urämischen Ratten, die während 14 Tagen mit einem aluminiumangereicherten, standardisierten Futter aufgezogen wurden, wurde 32 Stunden nach Parathyreoidektomie (PTX) der erwartete Kalziumabfall und Phosphoranstieg im Blutserum beobachtet. Das Aluminium im Serum sank dabei leicht, aber nicht signifikant, ab, der Aluminiumgehalt des Knochens nahm signifikant ab, während das prozentuale Mineralgewicht im Knochen anstieg. Die Beobachtung einer Abnahme des Aluminiumgehaltes in der Knochenasche nach PTX trotz weitergehender Verfütterung des aluminiumangereicherten Futters ist neu. Im Gegensatz dazu wies Andress [2] und Vernejoul [19] nach, dass nach PTX bei Dialysepatienten mit renalem Hyperparathyreoidismus eine Aluminiumanreicherung auf der Knochenoberfläche stattfindet. Sie sehen die Aluminiumakkumulation an der Knochenmineralisationsfront als direkte Folge des verminderten Knochen-Turnovers, welcher durch PTX induziert wird, an. Der Unterschied scheint in erster Linie im Akutexperiment beim wachsenden Tier gegenüber Patienten mit kontinuierlicher Aluminiumexposition bei chronischem Hyperparathyreoidismus mit entsprechend weitreichenden histologischen Knochenveränderungen begründet zu sein.

Die DFO-Behandlung der Versuchstiere mit intakter Parathyreoidea bewirkte einen massiven Anstieg des Aluminiums im Blutserum bei gleichzeitiger Mobilisierung von Aluminium aus dem Knochen. Auf dieser Wirkung beruht der therapeutische Effekt von DFO bei aluminiumbedingter Osteomalazie [1, 3]. Ein Anstieg des Mineralvolumens und eine Zunahme der Mineraleichte im Knochen als Folge der Aluminiummobilisierung aus dem Knochen bei DFO-Behandlung sprechen für eine Störung der Mineralisation durch Aluminium [11].

Wurden parathyreoidektomierte Ratten mit DFO behandelt, stieg weder der Aluminiumspiegel im Blutserum an, noch änderte sich der Aluminiumgehalt der Knochenasche. Die Werte des Mineralvolumens und der Mineraleichte blieben unverändert. Daraus muss geschlossen werden, dass DFO nicht mehr in der Lage ist, weiteres Aluminium aus dem Knochen zu mobilisieren. Es ist denkbar, dass der nach PTX verbleibende Anteil des Knochenaluminiums einer DFO-Behandlung prinzipiell nicht zugänglich ist, oder dass er nur in Gegenwart von Parathormon mobilisiert werden kann.

Die beschriebenen Ergebnisse zeigen Unterschiede zwischen dem Kurzversuch an der wachsenden Ratte und der chronischen Niereninsuffizienz des Menschen bezüglich Aluminiummobilisierung aus dem Knochen auf. Von grundsätzlichem Interesse scheint der Befund bei der Ratte zu sein, dass der Aluminiumgehalt gewisser Knochenkompartimente durch DFO oder PTX vermindert wird, ein additiver Effekt (DFO nach PTX) jedoch nicht stattfindet.

## V Z U S A M M E N F A S S U N G

Fünfsechstel-nephrektomierte, juvenile Ratten wurden mit einem aluminiumangereicherten standardisierten Futter aufgezogen. Die Hälfte der Tiere wurde parathyreoidektomiert und anschliessend wurden beide Gruppen mit Desferrioxamin (DFO), einem Chelatbildner des Aluminiums, behandelt. Im Gegensatz zu Beobachtungen beim Menschen bewirkt die Parathyreoid-ektomie bei der Ratte im Kurzversuch einen Abfall der Knochenaluminiumkonzentration.

DFO mobilisiert bei der Ratte mit intakter Parathyreoidea Aluminium aus dem Knochen. Das führt zu einem Abfall der Aluminiumwerte im Knochen und zu ihrem Anstieg im Blutserum. Auch wird nach Verabreichung von DFO eine Zunahme des Mineralvolumens und der Mineraldichte im Knochen beobachtet, was für eine Normalisierung der Knochenmineralisation spricht.

Bei Versuchstieren mit entfernter Nebenschilddrüse zeigt die DFO-Therapie keinen Effekt mehr.

# V I T A B E L L E N

Tabelle 1      Körpergewicht

| Gruppe | n | Anfangsgewicht  | Endgewicht       |
|--------|---|-----------------|------------------|
| A      | 5 | 109.4 $\pm$ 5.5 | 185.0 $\pm$ 31.9 |
| B      | 7 | 106.0 $\pm$ 5.0 | 209.0 $\pm$ 38.4 |
| C      | 8 | 105.0 $\pm$ 5.5 | 198.0 $\pm$ 18.4 |
| D      | 6 | 108.0 $\pm$ 4.6 | 190.0 $\pm$ 34.8 |

n = Anzahl der Ratten

Die Werte sind Mittelwerte in Gramm  $\pm$  Standarddeviation

Tabelle 2a      Serumchemie I

| Gruppe | n | Kalzium<br>mmol/l   | Magnesium<br>mmol/l | Phosphor<br>mmol/l |
|--------|---|---------------------|---------------------|--------------------|
| A      | 5 | 2.41 $\pm$ 0.21     | 1.14 $\pm$ 0.15     | 3.09 $\pm$ 0.28    |
| B      | 7 | 2.59 $\pm$ 0.25     | 1.01 $\pm$ 0.04     | 3.83 $\pm$ 0.50    |
| C      | 8 | 1.52 $\pm$ 0.21 *** | 0.89 $\pm$ 0.15     | 4.36 $\pm$ 0.60    |
| D      | 6 | 1.49 $\pm$ 0.24     | 0.75 $\pm$ 0.05 °   | 4.17 $\pm$ 0.51    |

n = Anzahl der Ratten

Die Werte sind Mittelwerte  $\pm$  Standarddeviation

Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen A und C:

\* = p < 0.05

\*\* = p < 0.005

\*\*\* = p < 0.0005

Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen A und B:

^ = p < 0.05

Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen C und D:

° = p < 0.05

Tabelle 2b Serumchemie II

| Gruppe | n | Aluminium<br>μmol/l           | Kreatinin<br>mmol/l | Harnstoff<br>mmol/l | Eiweiss<br>g/l         |
|--------|---|-------------------------------|---------------------|---------------------|------------------------|
| A      | 5 | 2.46 $\pm$ 0.80               | 0.06 $\pm$ 0.01     | 12.08 $\pm$ 2.94    | 50.2 $\pm$ 2.5         |
| B      | 7 | 4.55 $\pm$ $\hat{\hat{0.70}}$ | 0.07 $\pm$ 0.02     | 12.03 $\pm$ 2.32    | 53.3 $\pm$ 3.4         |
| C      | 8 | 1.92 $\pm$ 0.65               | 0.07 $\pm$ 0.01     | 12.33 $\pm$ 1.87    | 55.2 $\pm$ $\hat{3.4}$ |
| D      | 6 | 1.82 $\pm$ 0.31               | 0.07 $\pm$ 0.01     | 11.55 $\pm$ 5.73    | 54.3 $\pm$ 2.4         |

n = Anzahl der Ratten

Die Werte sind Mittelwerte  $\pm$  Standarddeviation

Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen A und C:

\* = p < 0.05

Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen A und B:

$\hat{\hat{}}$  = p < 0.005

Tabelle 3 Analyse der Knochenasche

| Gruppe | n | Kalzium<br>mmol/g                  | Magnesium<br>mmol/g | Phosphor<br>mmol/g                 | Aluminium<br>mmol/100g                  |
|--------|---|------------------------------------|---------------------|------------------------------------|-----------------------------------------|
| A      | 5 | 9.27 $\pm$ 0.40                    | 0.35 $\pm$ 0.02     | 5.11 $\pm$ 0.23                    | 0.11 $\pm$ 0.02                         |
| B      | 7 | 9.09 $\pm$ 0.16                    | 0.33 $\pm$ 0.01     | 5.02 $\pm$ 0.14                    | 0.08 $\pm$ $\hat{0.01}$                 |
| C      | 8 | 9.30 $\pm$ 0.28                    | 0.35 $\pm$ 0.02     | 5.33 $\pm$ 0.16                    | 0.08 $\pm$ $\hat{\hat{\hat{0.01}}}$     |
| D      | 6 | 8.90 $\pm$ $\overset{\circ}{0.43}$ | 0.34 $\pm$ 0.01     | 5.12 $\pm$ $\overset{\circ}{0.22}$ | 0.10 $\pm$ $\overset{\circ\circ}{0.02}$ |

n = Anzahl der Ratten

Die Werte sind Mittelwerte  $\pm$  Standarddeviation

Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen A und C:

\*\*\* = p < 0.005

Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen A und B:

$\hat{\hat{}}$  = p < 0.025

Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen C und D:

$\overset{\circ}{}$  = p < 0.025

$\overset{\circ\circ}{}$  = p < 0.01

Tabelle 4      Knochenanalyse

| Gruppe | n | Mineralgewicht<br>% | Mineralvolumen<br>% | Mineraldichte<br>g/cm <sup>3</sup> |
|--------|---|---------------------|---------------------|------------------------------------|
| A      | 5 | 56.51 $\pm$ 0.40    | 69.70 $\pm$ 2.62    | 0.95 $\pm$ 0.03                    |
| B      | 7 | 57.02 $\pm$ 0.55    | 74.32 $\pm$ 2.39    | 1.03 $\pm$ 0.08                    |
| C      | 8 | 58.12 $\pm$ 1.04    | 71.11 $\pm$ 2.75    | 0.97 $\pm$ 0.03                    |
| D      | 6 | 58.74 $\pm$ 1.23    | 71.72 $\pm$ 3.18    | 0.98 $\pm$ 0.04                    |

n = Anzahl der Ratten

Die Werte sind Mittelwerte  $\pm$  Standarddeviation

Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen A und C:

\*\* = p < 0.01

Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen A und B:

^ = p < 0.05

^^ = p < 0.01

## V I I L I T E R A T U R

---

1. Ackrill, P., Ralston, A. J., Day, J. P., Hodge, K. C.,  
Successful removal of aluminum from patient with dialysis  
encephalopathy.  
Lancet ii: 692-693 (1980)
2. Andress, D. L., Ott, S. M., Maloney, N. A., Sherrard, D. J.,  
Effect of parathyroidectomy on bone aluminum accumulation in  
chronic renal failure.  
N. Engl. J. Med.: 468-473 (1985)
3. Brown, D. J., Ham, K. N., Dawborn, J. K., Xipell, J. M.,  
Treatment of dialysis osteomalacia with desferrioxamine.  
Lancet ii: 343-345 (1982)
4. Clarkson, E. M., Luck, V. A., Hynson, W. V., Bailey, R. R.,  
Eastwood, J. B., Woodhead, J. S., Clements, V. R., O'Riordan,  
J. H. L., de Wardener, H. E.,  
The effect of aluminum hydroxide on calcium phosphorous and  
aluminum balances, the serum parathyroid hormone concentration and  
the aluminum content of bone in patients with chronic renal  
failure.  
Clin. Sci. 43: 519-531 (1972)
5. Cann, C. E., Prussin, S. G., Gordan, G. S.,  
Aluminum uptake by the parathyroid glands.  
J. Clin Endocrinol Metab 49:543-545 (1979)

6. Dunstan, C. R., Evans, R. A., Hills, E., Wong, S. Y. P.,  
Alfrey, A. C.,  
Effect of aluminum and parathyroid hormone on osteoblasts and  
bone mineralization in chronic renal failure.  
Calcif Tissue Int: 133-138 (1984)
7. Elliot, H. L., Dryburgh, F., Fell, G. S., Sabet, S.,  
MacDougall, A. I.,  
Aluminum toxicity regular haemodialysis.  
Br. med. J. i: 1101-1103 (1978)
8. Felsenfeld, A. J., Gutman, R. A., Lach, F., Harrelson, J. M.,  
Osteomalacia in chronic renal failure: a syndrome previously  
reported only with maintenance dialysis.  
Am. J. Nephrol. 2: 147-154 (1982)
9. Goodman, L. S., Gilman, A.,  
The pharmacological basis of therapeutics.  
McMillan Publishing Co., Inc., New York: 1403 (1975)
10. Hancox, N., Boothroyd, B.,  
Electron microscopy of the early stages of osteogenesis.  
Clin Orthop 40: 153-161 (1965)
11. Hess, T., Gautschi, K., Jungbluth, H., Binswanger, U.,  
Incorporation of aluminum and effect of removal in experimental  
osteomalacia and fibroosteoclasia.  
Proc. Enr. Dial. Transplant. Ass. 21: 387 (1984)

12. Hodsman, A. B., Sherrard, D. J., Alfrey, A. C., Ott, S., Brinkmann, A. S.,  
Brinkmann, N. S., Miller, N. L., Maloney, N. A., Coburn, J. W.,  
Bone aluminum and histomorphometric features of renal  
osteodystrophy.  
J. Clin. Endocrin. 54: 539-546 (1982)
13. Masselot, J. P., Adhemar, J. P., Jaudon, M. C., Kleinknecht, D.,  
Galli, A.,  
Reversible dialysis encephalopathy: Role for aluminum-containing gels.  
Lancet ii: 1386-1387 (1979)
14. Milliner, D. S., Nebeker, H.G., Ott, S. M., Andress, D. L.,  
Sherrard, D. J., Alfrey, A. C., Slatopolsky, E. A., Coburn, J. W.  
Use of the desferoxamine infusion test in the diagnosis of  
aluminium-related osteodystrophy.  
Ann. Intern. Med. 101: 775-780 (1984)
15. Ott, S., Coburn, J. W., Maloney, N. A., Alfrey, A. C.,  
Sherrard, D. J.,  
Bone aluminum and response to vitamin D metabolites in renal  
osteodystrophy.  
N. Engl. J. Med. 308: 404 (1983)
16. Ott, S., Maloney, N. A., Coburn, J. W., Alfrey, A. C.,  
Sherrard, D. J.,  
The prevalence of bone aluminum deposition in renal osteodystrophy  
and its relation to the response to calcitriol therapy.  
N. Engl. J. Med. 307: 709-713 (1982)

17. Pierides, A. M., Edwards, W. G., Cullum, U. X., McCall, J. T.,  
Ellis, H. A.,  
Hemodialysis encephalopathy with osteomalacic fractures and muscle  
weakness.  
Kidney Int. 18: 115-124 (1980)
18. Platts, M. M., Goode, G. C., Hislop, J. S.,  
Composition of the domestic water supply and the incidence of  
fractures and encephalopathy in patients on home dialysis.  
Br. med. J. iii: 657-660 (1977)
19. Vernejoul, De, M. Ch., Marchais, S., London, G., Morieux, C.,  
Bielakoff, J., Miravet, L.,  
Increased bone aluminum deposition after subtotal parathyroidectomy  
in dialyzed patients.  
Kidney Int.: 785-791 (1985)
20. Walker, G. S., Aaron, J. E., Peacock, P., Robinson, P. J. A.,  
Davison, A. M.,  
Dialysate aluminum concentration and renal bone disease.  
Kidney Int. 421: 411-415, (1982)
21. Ward, M. K., Feest, T. G., Ellis, H. E., Parkinson, I. S.,  
Kerr, D. N. S. ,  
Osteomalacic dialysis osteodystrophy: Evidence for a water-borne  
aetiological agent, probably aluminum.  
Lancet 1(8069): 841-845 (1978)

## V I I I   D A N K

Meinen herzlichen Dank

Herrn Prof. U. Binswanger für die Ueberlassung des Themas , die  
Ueberwachung und Korrektur der Arbeit und die grosszügige  
Hilfsbereitschaft,

Herrn Prof. E. Scharrer für die Annahme des Themas und die  
Durchsicht der Dissertation,

Herrn Dr. Gautschi und seinen Mitarbeitern für die Durchführung  
der Aluminiumbestimmungen,

Frau R. Hermann für die Unterstützung beim experimentellen und  
analytischen Teil der Arbeit,

allen Mitarbeitern der Nephrologischen Station und des Nephrologischen  
Labors der medizinischen Klinik des Departements für Innere Medizin  
der Universität Zürich,

Frau Dr. M. Runge und Herrn F. Hohermuth für die Zurverfügung-  
stellung ihrer EDV-Anlage und die Hilfe bei deren Bedienung,

meinen Eltern für die grosszügige Finanzierung meines Studiums  
und dieser Arbeit.

## IX CURRICULUM VITAE

- 1953 Geboren am 11. April als zweite Tochter der Maria Willi-Bühler und des Fritz Joseph Willi in Basel.
- 1960-1965 Primarschule in Binningen.
- 1965-1974 Gymnasium der Freien Evangelischen Schule mit Maturitätsabschluss am Mädchengymnasium am Kohlenberg in Basel.
- 1974-1977 Aufenthalt im Tessin.
- 1977-1983 Studium an der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Zürich.
- seit 1984 Praktika, Assistenzen, Vertretungen in verschiedenen Kleintierpraxen in den Kantonen Zürich und Baselland.  
Externe Doktorandin am Nephrologielabor des Universitätsspitals Zürich.



